

INFLUENCIA DEL RECLUTAMIENTO ALVEOLAR SOBRE LOS EFECTOS DEL SURFACTANTE EXOGENO

**NESTOR R. HERRERA¹, ROBERTO N. REGNICOLI¹, MARIO SILVESTRE BEGNIS²,
JOSE SCRIGNA³, ENZO PERALTA³, LISANDRO QUADRELLI⁴**

¹Servicio de Neonatología, ²Servicio de Anatomía Patológica, ³Laboratorio Central, ⁴Servicio de Cirugía, Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Instituto Universitario Italiano de Rosario, Hospital Italiano Garibaldi, Rosario

Resumen Se investigaron los efectos producidos por una maniobra de insuflación sostenida previa a la administración de surfactante exógeno y los producidos por diferentes patrones ventilatorios sobre la respuesta al mismo. Se estudiaron 20 ratas albinas adultas a las que se les produjo una injuria pulmonar por repetidos lavados con solución fisiológica. Se evaluó el pH, PaO₂, PaCO₂, la presión arterial sistólica, la *compliance* toracopulmonar y la histología. Los animales se dividieron en 2 grupos según se les hubiera aplicado o no insuflación sostenida para evaluar el efecto inmediato de la misma. Posteriormente los grupos citados fueron subdivididos en función de la capacidad residual funcional (CRF) aplicada, quedando conformados 4 grupos experimentales. El grupo 1 recibió previo al surfactante una insuflación sostenida de 30 cm H₂O durante 15 segundos y se ventiló posteriormente con presión al final de la espiración (PEEP) de 10 cm H₂O. El grupo 2, no recibió insuflación sostenida y se ventiló con PEEP 10 cm H₂O. El grupo 3, recibió insuflación sostenida y se ventiló con PEEP 4 cm H₂O y el grupo 4, sin insuflación sostenida se ventiló con PEEP 4 cm H₂O. Los efectos inmediatos del surfactante no fueron modificados por la aplicación previa de insuflación sostenida. Se verificó durante el transcurso de la experiencia un aumento de la PaO₂ asociada al aumento de la capacidad residual funcional (Grupo 1 p=0.0001; Grupo 2 p= 0.0001), e independiente de la insuflación sostenida. El uso de insuflación sostenida previo a la administración de surfactante sumado a la ventilación con capacidad residual funcional alta se asoció con infiltración de polimorfocitos debajo del epitelio bronquiolar (p = 0.008). Nuestros resultados no avalan el uso de insuflación sostenida previo a la administración de surfactante exógeno

Palabras clave: surfactante exógeno, maniobras de reclutamiento, estrategias ventilatorias, presión positiva al final de la espiración, insuflación sostenida

Abstract *Influence of pulmonary recruitment on exogenous surfactant effects.* An experimental model was devised to study the effects of a sustained insufflation maneuver on the immediate response to exogenous surfactant administration and the effects of baseline pulmonary volume subsequently used in 20 adult albino rats. Lung-injury was induced by repeated lavages with saline solution. Gas exchange, hemodynamic status, lung mechanics and histopathology were assessed. The rats were divided into four experimental groups. Group 1 was delivered 30 cmH₂O sustained insufflation over 15 seconds prior to the surfactant. It was subsequently ventilated at positive end-expiratory pressure (PEEP) of 10 cm H₂O. Group 2 did not receive sustained insufflation and was ventilated at PEEP of 10 cm H₂O. Group 3 was delivered sustained insufflation and was ventilated with PEEP of 4 cm H₂O; and group 4 did not receive sustained insufflation and was ventilated with PEEP of 4 cm H₂O. The surfactant immediate effect was not modified by previous sustained insufflation administration. Increased PaO₂ associated to high functional residual capacity (FRC) (Group 1 p=0.0001; Group 2 p=0.0001), regardless of sustained insufflation, was observed. The use of sustained insufflation prior to surfactant administration along with high FRC ventilation was associated with polymorphonuclear infiltrates beneath the bronchiolar epithelium (p=0.008). Our results do not advocate the use of sustained insufflation prior to the administration of exogenous surfactant.

Key words: exogenous surfactant, recruitment maneuvers, ventilation strategies, positive end expiratory pressure levels, sustained insufflation

La administración de surfactante exógeno en recién nacidos con enfermedad de membrana hialina disminu-

ye la morbimortalidad neonatal¹, produce un aumento inmediato de la oxigenación y posteriormente de la *compliance* toracopulmonar y de la capacidad residual funcional²⁻⁴. Con el fin de optimizar la distribución y la respuesta al surfactante se estudiaron diferentes métodos de administración, con resultados diversos^{5, 6}. Por otro lado se evaluaron los efectos producidos por el uso

Recibido: 12-I-2004

Aceptado: 31-VIII-2005

Dirección Postal: Dr. Néstor R. Herrera. Servicio de Neonatología, Hospital Italiano Garibaldi, Virasoro 1249. 2000 Rosario, Argentina
Fax 0341-4811049 e-mail: neonato@hig.org.ar

de diversas modalidades y estrategias ventilatorias posterior a la administración de surfactante⁷⁻¹⁰.

Diferentes tipos de maniobras de insuflación sostenida son utilizadas a fin de optimizar el volumen y disminuir la injuria pulmonar producida por el uso de volumen corriente elevado^{11, 12}. El efecto de estas maniobras sobre la oxigenación y el reclutamiento alveolar depende del cambio de presión en la vía aérea y de la duración de la maniobra¹³. Asimismo es importante el uso de suficiente presión al final de la espiración (PEEP) a fin de evitar el *desreclutamiento* alveolar^{14, 15}.

La distribución del surfactante exógeno está relacionada con el grado de ventilación pulmonar^{5, 16}. En trabajos experimentales se hace referencia al uso de maniobras de insuflación sostenida previo o posterior a la administración de surfactante, sin evaluar sus efectos^{17, 18}. Krause¹⁹, estudió los efectos producidos por una maniobra de reclutamiento de volumen pulmonar durante la administración de surfactante, en un modelo de lavado pulmonar en conejos, y comunicó un aumento de la capacidad residual funcional y de la *compliance* toraco pulmonar en los animales expuestos a la maniobra de insuflación sostenida.

La hipótesis de esta investigación es que la aplicación de una maniobra de insuflación sostenida previa a la administración de surfactante, produciría un mayor volumen y área pulmonar que facilitaría la distribución y la respuesta al mismo en forma inmediata. Además, la utilización posterior de capacidad residual funcional alta, optimizaría su respuesta y disminuiría la injuria pulmonar.

Materiales y métodos

Se estudiaron 20 ratas adultas albinas tipo Wistar Linea E (Bioterio Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Rosario), con un peso promedio de 264.5g. En su preparación y manipulación se siguieron las normas internacionales sobre uso de animales experimentales^{20, 21}. Se les administró 50 mg/kg de peso de thiopental sódico²¹ y 0.01 mg/kg de atropina por vía intraperitoneal. Una vez inducido el sueño, se canalizó la arteria carótida con un cateter Fr 2.5 de polivinilo (Argyle[®]) para obtener muestras de sangre, registrar en forma continua la presión arterial y administrar líquidos.

Se realizó una traqueostomía y se introdujo una sonda tipo K 92, cuyo extremo se ubicó por encima de la carina y se ajustó a fin de evitar las fugas de aire. Se conectó a un respirador mecánico de flujo continuo, limitado por presión y ciclado por tiempo (Servoassist[®]), con los siguientes parámetros: F_{iO_2} 1, frecuencia respiratoria (FR) 70 ciclos por minuto, tiempo inspiratorio (TI) 0.33 segundos, relación inspiración/espiración (I:E) 1:1.6, pico inspiratorio máximo (PIP) 14 cm H₂O, presión al final de la espiración (PEEP) 2 cm H₂O. Durante la experiencia los animales recibieron solución fisiológica en goteo continuo a 10 ml/kg/hora. La anestesia fue mantenida con 1 mg/kg de thiopental en bolo y la relajación con dosis intermitentes de bromuro de pancuronio a 0.1 mg/kg.

La presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂) y la presión parcial de anhídrido carbónico (PaCO₂) se midieron en un equipo *Ciba Corning* 850. Se registró la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en forma continua

en un monitor Dyne[®]. La mecánica pulmonar fue evaluada a través de la relación presión/volumen de la siguiente manera: se ocluyó la rama inspiratoria y espiratoria y luego de un periodo de estabilización de 6 segundos, se insufló el pulmón con aire a 20 ml/kg de peso, registrándose el pico máximo (PMX) y el *plateau* de presión (Pteau). La *compliance* toracopulmonar (Cst) se calculó con base en la relación volumen insuflado y *plateau* de presión obtenida durante flujo cero²². La capacidad pulmonar total a 30 cm H₂O (CPT30)^{12, 23} fue medida a través de la insuflación de alícuotas de 5 ml de aire hasta alcanzar una presión de 30 cm H₂O en la vía aérea proximal.

La histología pulmonar fue evaluada sin conocimiento del grupo de pertenencia de cada animal, considerándose los siguientes aspectos: membranas hialinas, lesión del epitelio bronquiolar, dilatación de los antros alveolares, infiltración de polimorfonucleares (PMN) debajo del epitelio bronquiolar, impactación de PMN en vénulas y capilares, acúmulo de neumocitos tipo II, construyéndose una escala de 4 grados: ausente, escaso, moderado, abundante.

Las proteínas totales en el líquido de lavado broncoalveolar se determinaron por el método turbidimétrico con ácido sulfosalicílico al 3%^{24, 25}.

La injuria pulmonar se realizó mediante la administración de solución fisiológica a 30 ml/kg peso, según técnica descrita por Lachmann²⁶, realizándose 5 lavados pulmonares con infusión lenta a través del tubo endotraqueal y posterior extracción del líquido. Ingresaron al estudio los animales cuya PaO₂ a los 5 minutos del último lavado fuese menor de 100 mm Hg. Durante la injuria se modificaron los parámetros ventilatorios con el fin de disminuir la mortalidad producida por los repetidos lavados (FR 90 ciclos por minuto, TI 0.33 segundos, PEEP 4 cm H₂O, PIP 20 cm H₂O, relación I:E 1:1).

La maniobra de insuflación sostenida se realizó hasta alcanzar una presión en la vía aérea de 30 cm H₂O durante 15 segundos, monitorizándose la presión arterial en el transcurso de la maniobra.

A fin de evaluar los efectos inmediatos de la insuflación sostenida sobre el surfactante exógeno, los animales se dividieron en dos grupos de 10 según se les haya aplicado o no IS (IS + SURF = insuflación sostenida más surfactante; SURF = surfactante sin insuflación sostenida), comparándose las mediciones postlavado pulmonar con la obtenida a los 5 minutos posteriores a las citadas intervenciones. Asimismo, ambos grupos fueron subdivididos en dos grupos en función de la capacidad residual funcional a la que fueron sometidos, alta (PEEP 10 cm H₂O) o baja (PEEP 4 cm H₂O), quedando 4 grupos experimentales. Grupo 1 (AFR IS = alta frecuencia reclutado – insuflación sostenida); Grupo 2 (AFR–SURF = alta frecuencia reclutado–surfactante); Grupo 3 (AFDR–IS = alta frecuencia desreclutado – insuflación sostenida); Grupo 4 (AFDR–SURF = alta frecuencia desreclutado – surfactante). El resto de los parámetros ventilatorios utilizados fue similar en todos los grupos: F_{iO_2} 1, FR 90, I:E 1:1. El PIP se modificó a fin de mantener un PaCO₂ entre 40 y 50 mm Hg en las mediciones realizadas a los 5 minutos posteriores a la administración de surfactante.

Las mediciones se realizaron a los 15 minutos posteriores a la estabilización del animal (basal), a los 5 minutos postlavado pulmonar (PLV) y a los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos postsurfactante. Se sacrificó el animal con una dosis masiva de thiopental. Los pulmones se fijaron en formol al 10%. Se realizaron cortes de 5 µm según técnica de Minot y se tiñeron con hematoxilina eosina.

Análisis estadístico

Los datos son expresados como media (\bar{X}) y desvío estándar (DS). Se utilizó análisis de variancia de 1 y 2 factores para

mediciones repetidas. Para medir significación estadística, se efectuó el test de Student - Newman - Keuls. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Para analizar las variables categóricas se utilizó el método de probabilidad hipergeométrica²⁷. El análisis de datos se realizó con el programa estadístico SPAD 4 France²⁸.

Resultados

La injuria pulmonar se caracterizó por una disminución significativa del pH, PaO₂, PAS y Cst, con un aumento de la PaCO₂ (Tabla 1).

La insuflación sostenida previa a la administración de surfactante exógeno no produjo cambios inmediatos significativos en el pH, PaO₂, PaCO₂, PAS y Cst. El aumento significativo en la PaO₂ ($p = 0.0002$) entre la medición postlavado y la realizada a los 5 minutos de la administración de surfactante, fue independiente de la aplicación de IS (Tabla 2).

No se verificaron diferencias significativas entre los grupos en la Cst (Fig. 1), CPT 30 (Tabla 3) y en las proteínas del líquido de lavado broncoalveolar. Se verificó un aumento significativo de la PaO₂ en los patrones con capacidad residual funcional alta (Grupos 1 y 2 $p = 0.0001$), independiente de la aplicación de insuflación sostenida (Fig. 2).

Se observó un aumento significativo en la infiltración de polimorfonucleares debajo del epitelio bronquiolar en el grupo de alta frecuencia reclutado con maniobras de insuflación sostenida (AFR IS $p = 0.008$), presentándose en todos los animales. No hubo diferencias significativas en las otras variables histopatológicas estudiadas (Figs. 3, 4).

Discusión

Se investigaron los efectos producidos por una maniobra de insuflación sostenida, aplicada previa a la administración de surfactante exógeno, y los producidos por diferentes patrones ventilatorios sobre la respuesta al mismo.

La insuflación sostenida no modificó en forma inmediata los efectos del surfactante exógeno sobre la PaO₂ y la *compliance* toracopulmonar. Esta falta de respuesta podría estar relacionada con la presión aplicada y la duración de la maniobra^{13, 29} que pueden haber sido insuficientes para reclutar alvéolos colapsados²⁹ y mejorar la distribución del surfactante¹⁶. Además la IS podría ha-

TABLA 1.- Descripción modelo de injuria pulmonar. Evaluación del intercambio gaseoso, presión arterial sistólica y *compliance* toracopulmonar

	Basal	PLV	p
PH	7.41 (0.07)	7.14 (0.14)*	0.00001
PaO ₂	572.2 (71.8)	71.7 (26.5)*	0.00001
PaCO ₂	41.3 (7.0)	75.9 (27.3)*	0.00001
PAS	150.50 (17.47)	91.45 (18.99)*	0.00001
Cst	1.87 (0.24)	1.22 (0.14)*	0.00001

Valores expresados como media y desvío estandar

PLV: medición 5 minutos postinjuria pulmonar

Análisis de variancia de 1 factor

* $p < 0.05$ diferencias significativas entre mediciones basal y postlavado
p: probabilidad

TABLA 2.- Efectos inmediatos de la insuflación sostenida (IS) sobre el surfactante exógeno

	IS SURF N 10		SURF N 10		p 1	p 2
	PLV	5 minutos	PLV	5 minutos		
PH	7.14 (0.16)	7.25 (0.09)	7.13 (0.11)	7.11 (0.08)	0.255	0.052
PaO ₂	63.2 (22.6)	208.4 (112.2)*	80.1 (27.5)	115.3 (52.0)*	0.0001*	0.084
PaCO ₂	76.2 (33.1)	50.1 (13.8)	75.7 (20.0)	75.0 (21.8)	0.092	0.123
PAS	83.20 (16.50)	96.60 (20.25)	99.70 (17.70)	95.67 (17.29)	0.425	0.197
Cst	1.23 (0.17)	1.29 (0.18)	1.21 (0.09)	1.15 (0.09)	0.966	0.086

Valores expresados como media y desvío estandar

PLV: medición 5 minutos postinjuria

5 minutos: medición a los 5 minutos postintervención

IS SURF: Insuflación sostenida más surfactante

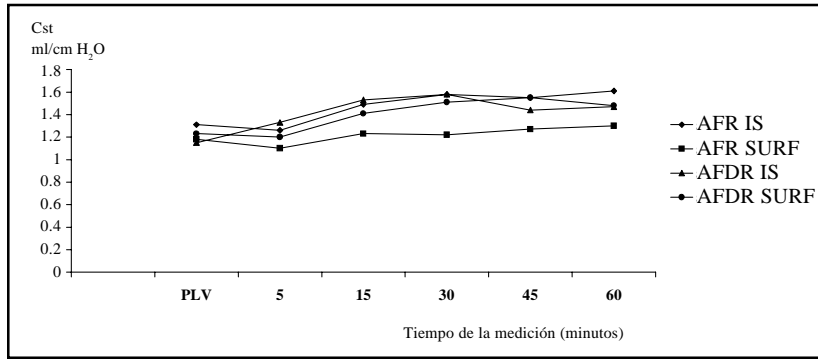
SURF: Surfactante sin insuflación sostenida

Análisis de variancia 2 factores

* $p < 0.05$ diferencias significativas entre mediciones PLV y 5 minutos.

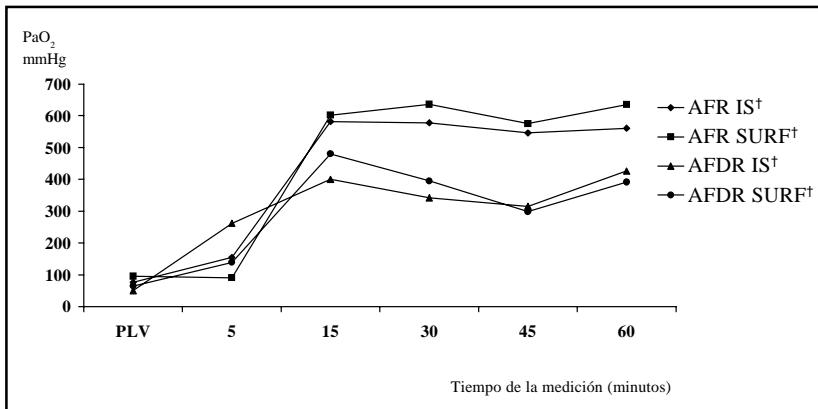
p 1: p entre mediciones

p 2: p entre grupos



AFR IS: alta frecuencia reclutado con insuflación sostenida
 AFR SURF: alta frecuencia reclutado sin insuflación sostenida
 AFDR IS: alta frecuencia desreclutado con insuflación sostenida
 AFDR SURF: alta frecuencia desreclutado sin insuflación sostenida
 Análisis de variancia 2 factores
 p = 0.966

Fig. 1.- Evolución de la *compliance* toracopulmonar



PLV: postlavado
 AFR IS: alta frecuencia reclutado con insuflación sostenida
 AFR SURF: alta frecuencia reclutado sin insuflación sostenida
 AFDR IS: alta frecuencia desreclutado con insuflación sostenida
 AFDR SURF: alta frecuencia desreclutado sin insuflación sostenida
 Análisis variancia 2 factores
 * p=0.0001(entre mediciones).
 † p=0.0001(entre grupos)

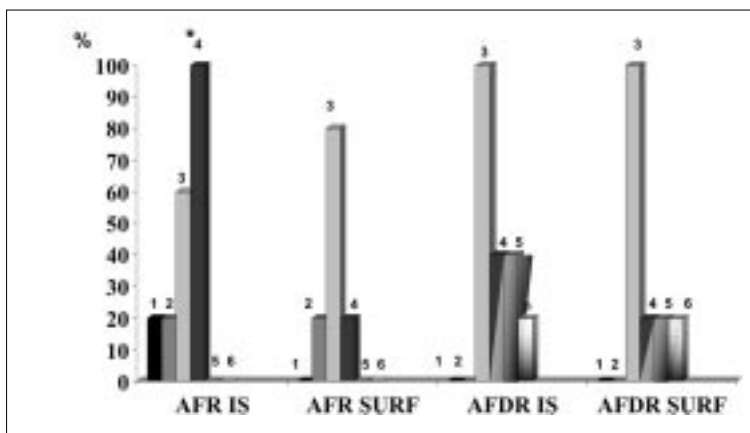
Fig. 2.- Evolución de la presión arterial de oxígeno (PaO₂)

Tabla 3.- Capacidad pulmonar total a 30 cm de H₂O

	\bar{X}	S	Rango
AFR IS	66.27	11.59	53-83
AFR SURF	62.84	5.90	54-71
AFDR IS	71.87	7.92	59-82
AFDR SURF	69.88	9.23	54-82

Valores expresados en ml/kg
 AFR IS: alta frecuencia reclutado con insuflación sostenida
 AFR SURF: alta frecuencia reclutado sin insuflación sostenida
 AFDR IS: alta frecuencia desreclutado con insuflación sostenida
 AFDR SURF: alta frecuencia desreclutado sin insuflación sostenida
 Análisis de variancia 1 factor
 p = 0.508

ber sobredistendido áreas pulmonares normales, lo que habría favorecido la distribución del surfactante en zonas no afectadas^{5, 16}. Sin embargo, la presión aplicada y la duración de la maniobra de insuflación sostenida utilizada en nuestra investigación, es similar a la usada por otros autores^{23, 30, 31}. El aumento de la PaO₂ observado entre la medición postlavado pulmonar y la realizada a los 5 minutos, fue independiente de la insuflación sostenida, y estuvo en relación directa con los efectos del surfactante exógeno²⁻⁴. Krause¹⁹ observó un aumento inmediato en la *compliance* toracopulmonar producido por una maniobra de reclutamiento alveolar, mediante el aumento del pico inspiratorio máximo de 9 cm H₂O, aplicada durante la administración de surfactante. Los re-



Valores expresados como porcentajes
 1 Membranas hialinas escasas
 2 Lesión epitelio bronquiolar escasa
 3 Dilatación antros alveolares
 4 Infiltración PMN debajo epitelio bronquiolar
 5 Impactación PMN en vénulas y capilares
 6 Acumulación de neumonocitos Tipo II
 Test estadístico: probabilidad hipergeométrica
 * p = 0.008

Fig. 3.- Histología pulmonar

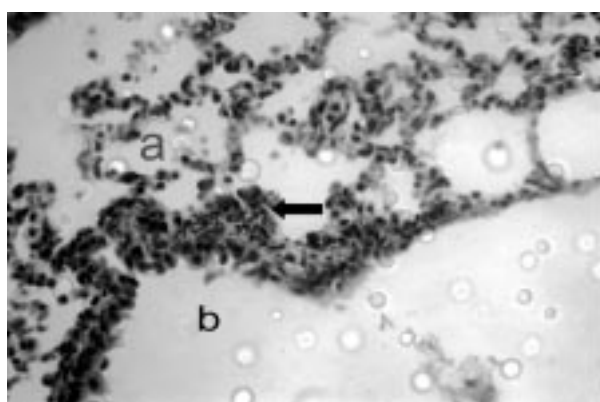


Fig. 4.- Biopsia de pulmón de rata Grupo Alta Frecuencia Reclutado - Insuflación sostenida (AFR IS). Coloración hematoxilina - eosina - 10 X. Se observan acúmulos de neutrófilos polimorfonucleares debajo del epitelio del bronquiolo terminal señalados por la flecha. a - alveolo - b - bronquiolo terminal

sultados divergentes con nuestra investigación podrían estar relacionados con el tipo de maniobra utilizada, la presión aplicada y la duración de la misma.

La combinación de insuflación sostenida y capacidad residual funcional alta (PEEP 10 cm H₂O) no mejoró la respuesta al surfactante, del intercambio gaseoso, la mecánica pulmonar e infiltrado de polinucleares, lo que se podría interpretar como una ausencia de efecto a la insuflación sostenida y el uso de PEEP altos sobre la

distribución del surfactante administrado. El aumento de la PaO₂ estuvo relacionado al aumento de la CRF producido por el PEEP, y fue independiente de la insuflación sostenida. Michna³² estudió los efectos de diferentes niveles de PEEP sobre el surfactante exógeno y observó un aumento de la PaO₂ sin cambios en la compliance toracopulmonar en los animales tratados con PEEP de 7 cmH₂O.

El aumento de las proteínas del líquido de lavado broncoalveolar, que es un indicador de injuria pulmonar, no presentó diferencias entre los grupos estudiados⁸. Estos resultados son semejantes a los comunicados por otros autores^{7, 8, 10, 17}. Ikegami⁸ estudió los efectos de varias estrategias ventilatorias sobre la respuesta al surfactante exógeno y no encontró diferencias entre ellas en el intercambio gaseoso, la mecánica pulmonar, las proteínas alveolares y en el metabolismo del surfactante.

Un hallazgo de esta investigación fue la infiltración de polimorfonucleares debajo del epitelio bronquiolar, observado en todos los animales del grupo sometido a insuflación sostenida y ventilado con PEEP de 10 cm H₂O (AFR IS). Esto podría estar indicando una respuesta inflamatoria inicial o injuria pulmonar^{30, 33}. Nilsson³³ comunicó que la lesión del epitelio bronquiolar es inducida por la ventilación mecánica y que puede ser disminuida por el uso de surfactante y de PEEP moderados (5 cm H₂O). Krause³⁴ estudió los efectos de tres maniobras de reclutamiento alveolar sobre la respuesta y distribución del surfactante exógeno, observando una mejor distribu-

ción del surfactante con el uso de volúmenes corrientes elevados (16 ml/kg), pero los animales expuestos a volúmenes corrientes y PEEP altos (8 cm H₂O), presentaron lesión del epitelio bronquiolar y membranas hialinas. Kerr³⁵ analizó los efectos de diferentes estrategias ventilatorias sobre el surfactante exógeno y demostró que el grupo de animales ventilados con PEEP alto (9 cm H₂O) presentaron mayor mortalidad.

En conclusión, la maniobra de insuflación sostenida utilizada no modificó en esta investigación la respuesta inmediata al surfactante exógeno. Además, la combinación de insuflación sostenida y PEEP elevados mostró un efecto inflamatorio sobre el epitelio bronquiolar lo que podría inducir injuria pulmonar.

Agradecimientos: se agradece a las Dras. Mariel Murad y Mariel Martín por su activa colaboración en el desarrollo del experimento.

Bibliografía

- Soll RF, Merrit TA, Hallman M. Surfactant in the prevention and treatment of respiratory Distress Syndrome. In: Boyton B R, Carlo W.A., Jobe A H (eds). New therapies for neonatal Respiratory failure. Cambridge University Press, 1994, p 49-80.
- Jobe AJ. Surfactant function and metabolism. In: Boyton: BR, Carlo WA, Jobe AH (eds). New therapies for neonatal Respiratory failure. Cambridge University Press, 1994, p 16-35.
- Bhat R, Dziedzic K, Bhutani V, Vidyasagar D. Effect of single dose surfactant on pulmonary function. *Crit Care Med* 1990; 18: 590-5
- Jobe AH: Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 1993; 328: 861-8.
- Lewis J F, Ikegami M, Jobe AH, Absolom D. Physiology responses and distribution of aerosolized surfactant in a nonuniform pattern of lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1364-70.
- Balaraman V, Sood S, Finn KC, Hashiro G, Uyehara CFT, Easa D. Physiologic response and lung distribution of lavage versus bolus exosurf in piglets with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1838-43.
- Ito Y, Veldhuizen RA, Yao L, McCaig L, Bartletta A, Lewis J. Ventilation strategies affect surfactant aggregate conversion in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 493-9.
- Ikegami M, Wada K, Emerson G, Rebello C, Hernandez R, Jobe A. Effects of ventilation style on surfactant metabolism and treatment response in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 638-44.
- Ito Y, Manwell S, Kerr C, et al. Effects of ventilation strategies on the efficacy of exogenous surfactant therapy in a rabbit model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 149-55.
- Verbrugge S, Gommers D, Lachmann B. Conventional ventilation modes with small pressure amplitudes and positive end expiratory pressure levels optimize surfactant therapy. *Crit Care Med* 1999; 27: 2724-8.
- Rimensberger P, Cox P, Frndova H, Bryan Ch. The open lung during small tidal volume ventilation: concepts of recruitment and optimal positive end expiratory pressure. *Crit Care Med* 1999; 27: 1946-52.
- Rimensberger P, Pristine G., Mullen B, Cox P, Slutsky A. Lung recruitment during small tidal volume ventilation allows minimal positive end -expiratory pressure without augmenting lung injury. *Crit Care Med* 1999; 27: 1940-5.
- Walsh M, Carlo W. Sustained inflation during HFOV improves pulmonary mechanics and oxygenation. *J Appl Physiol* 1988; 65 (1): 368-72.
- Richard JC, Maggiore S, Jonson B, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L. Influence of tidal volume on alveolar recruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1609-13.
- Neumann P, Berglund J, Mondejar E, Magnusson A, Hedenstierna G. Effect of different pressure levels on the dynamics of lung collapse and recruitment in oleic acid induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 1636-43.
- Diemel R, Welch M, Haagsman H, Putz G. In vitro and in vivo intrapulmonary distribution of fluorescently labeled surfactant. *Crit Care Med* 2002; 30: 1083-5.
- Vazquez de Anda G, Gommers D, Verbrugge S, Jaegere A, Lachmann B. Mechanical ventilation with high positive end - expiratory pressure and small driving pressure amplitude is as effective as high frequency oscillatory ventilation to preserve the function of exogenous surfactant in lung lavage rats. *Crit Care Med* 2000; 28: 2921-5.
- Froese A, McCulloch P, Sugiura M, Vaclavik S, Possmayer F, Moller F. Optimizing alveolar expansion prolongs the effectiveness of exogenous surfactant therapy in the adult rabbit. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 569-7.
- Krause M, Olsson T, Law A, et al. Effect of volume recruitment on response to surfactant treatment in rabbits with lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 862-6.
- Barassi N, Benavides F, Ceccarelli A. Etica en el uso de animales de experimentación. *Medicina* 1996; 56: 531-2.
- Flecknell PA. Anaesthesia of animals for biomedical research. *Br J Anaesth* 1993; 71: 885-94.
- Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ansquer JC, Atlan G. Total respiratory pressure volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1984; 86: 58-66.
- Kolton M, Cattran Ch B, Kent G, Volgyesi G, Froese A, Bryan Ch. Oxygenation during high frequency ventilation compared with conventional mechanical ventilation in two models of lung injury. *Anesth Analg* 1982; 61: 323-32.
- Henry R, Sobel C, Segalove M. Turbidimetric determination of proteins with sulfosalicylic and trichloroacetic acids. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 92: 746-9.
- Meola J, Vargas M, Brown H. Simple procedure for measuring total proteins in urine. *Clin Chem* 1977; 23: 975-7.
- Lachmann B, Robertson B, Vogel J. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta Anaesth Scand* 1980; 24: 231-6.
- Bazerque P, Tessler J. Evaluación estadística de los resultados. En: Bezerque P, Tessler J, eds: Métodos y técnicas de la investigación clínica. Buenos Aires. Toray Argentina 1982; 265.
- Lebart L, Morineau A, Lambert T. SPAD Version 4. 1999 - Cisia. Ceresta. France.
- Fujino Y, Goddon S, Dolhnikoff M, Hess D, Amato M, Kacmarek R. Repetitive high pressure recruitment maneuvers required to maximally recruit lung in a sheep model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29: 1579-86.
- McCulloch P, Forkert P G, Froese A B. Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency

- oscillatory ventilation in surfactant deficient rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1185-92.
31. Hamilton P, Onayemi A, Smith J A, et al: Comparison of conventional and high frequency ventilation: oxygenation and lung pathology. *J Appl Physiol* 1983; 55: 131-8.
 32. Michna J, Jobe A H, Ikegami M. Positive end expiratory pressure preserves surfactant function in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 634-9.
 33. Nilsson R. The artificially ventilated preterm rabbit neonate as experimental model of hyaline membrane disease. *Acta Anaesth Scand* 1982; 26: 89-103.
 34. Krause M, Jaquel C, Haberstroh J, Schulte-Monting J, Leititis J. Alveolar recruitment promotes homogeneous surfactant distribution in a piglet model of lung injury. *Pediatr Res* 2001; 50: 34-43.
 35. Kerr C, Ito Y, Manwell S, et al: Effects of surfactant distribution and ventilation strategies on efficacy of exogenous surfactant. *J Appl Physiol* 1998; 85: 676-84.

[. . .] *There is a poster to be found on laboratory walls all over the country that depicts a huge eye surrounded by darkness, and below the eye the words: "To see what everybody else has seen, and think what nobody else has thought". The quote is from Albert Szent-György, but it might have come from Newton. Science looks at which has always been there to be seen, and as it "sees" for the first time, it describes a new world.*

[. . .] Hay un cartel que se encuentra en las paredes de laboratorios en todo el país, que representa un gran ojo rodeado de oscuridad y, debajo del ojo, las siguientes palabras: "Ver lo que todos han visto y pensar lo que nadie ha pensado". La cita es de Albert Szent-György, pero podría haber sido de Newton. La ciencia ve lo que siempre ha estado allí para ser visto, pero cuando "ve" algo por primera vez, describe un nuevo mundo.

Vivian Gornick

Women in Science. Portraits from a world in transition. New York: Simon & Schuster, 1983, p 162

[Albert Szent-György (1893-1986), médico húngaro que recibió el premio Nobel de Fisiología o Medicina en el año 1937: "por sus descubrimientos en conexión con los procesos de combustión biológica, con especial referencia a la vitamina C y la catálisis del ácido fumárico". Emigró a Estados Unidos en 1947.]